



⑪ Numéro de publication : **0 478 456 A1**

⑫

**DEMANDE DE BREVET EUROPEEN**

⑰ Numéro de dépôt : **91402567.1**

⑤① Int. Cl.<sup>5</sup> : **A61K 9/12, A61K 47/34**

⑳ Date de dépôt : **26.09.91**

③① Priorité : **26.09.90 FR 9011886**

④③ Date de publication de la demande :  
**01.04.92 Bulletin 92/14**

⑥④ Etats contractants désignés :  
**AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI NL SE**

⑦① Demandeur : **L'OREAL**  
**14, Rue Royale**  
**F-75008 Paris (FR)**

⑦② Inventeur : **Laugier, Jean-Pierre**  
**22, rue des Gouttières**  
**F-92160 Antony (FR)**  
Inventeur : **Ringenbach, François**  
**57, rue des Meuniers**  
**F-92220 Bagneux (FR)**  
Inventeur : **Touzan, Philippe**  
**10, rue du Moulin**  
**F-92170 Vanves (FR)**

⑦④ Mandataire : **Stalla-Bourdillon, Bernard et al**  
**CABINET NONY & CIE 29, rue Cambacérés**  
**F-75008 Paris (FR)**

⑤④ **Composition antifongique sous forme de spray sec.**

⑤⑦ Cette composition contient en association au moins un agent antifongique de la famille des allylamines ; un polymère siliconé non cyclisé, une charge et un gaz propulseur.  
Utilisation dans le traitement des mycoses.

**EP 0 478 456 A1**

La présente invention a pour objet de nouvelles compositions dermatologiques sous forme de spray sec destinées au traitement pharmaceutique des mycoses et contenant un agent antifongique, associé à un polymère siliconé non cyclisé.

5 Les compositions sous forme de spray sec sont connues dans le domaine pharmaceutique en particulier pour traiter les mycoses suintantes. En effet, la forme poudre est tout à fait adaptée à ce genre de désordres cutanés et son application à l'aide d'un aérosol est pratique.

Il existe par exemple sur le marché des sprays secs poudres à base de nitrate d'éconazole ou de tolnaph-tate.

10 Or, il existe pour ce type de spray des inconvénients liés à la concentration en principe actif qui peut-être restituée après pulvérisation par rapport à la concentration de ce même principe actif à l'intérieur de la bombe. De plus les pulvérisations ne restituent pas le même taux de principe actif au cours du temps.

Il est donc un but de la présente invention d'assurer que la concentration en principe actif dans le spray poudre, après pulvérisation, soit identique ou presque à celle dans la poudre contenue dans le réservoir aérosol, c'est-à-dire que le spray doit restituer, après pulvérisation, le même pourcentage d'actif que celui contenu 15 dans la poudre du réservoir.

Il convient, en outre, d'assurer que chacune des pulvérisations successives restitue le même ou presque le même taux de principe actif, ce qui signifie que les pulvérisations doivent être parfaitement homogènes au cours du temps.

20 La solution à ces problèmes a jusqu'à maintenant consisté en un surdosage de la poudre en principe actif avant son conditionnement afin d'obtenir, en sortie de buse, la concentration souhaitée. Ceci entraîne cependant un surcroît du coût de production évident.

De plus, il est souvent nécessaire, afin d'éviter les problèmes techniques de colmatage, par exemple de la buse, de microniser la poudre avant son conditionnement en aérosol, ce qui représente une opération coûteuse, ou bien d'augmenter la pression du gaz propulseur au sein de l'aérosol, ce qui provoque, à l'application, 25 un refroidissement important de la peau.

Or, il a maintenant été constaté de façon tout à fait inattendue que l'addition de certains polymères siliconés à la poudre contenue dans le spray sec permettait d'obtenir un dosage régulier du principe actif antifongique et également un titre sensiblement identique en cet actif dans la poudre contenue dans le boîtier aérosol et dans la poudre délivrée après pulvérisation.

30 L'association des polymères siliconés avec des sprays secs pharmaceutiques n'a pas jusqu'à maintenant été décrite, bien que dans le domaine cosmétique leur utilisation dans les aérosols antisudoraux ait été décrite par exemple dans le brevet américain n° 4.806.338. Toutefois, ce brevet vise des compositions antiperspirantes dont les composés actifs sont très souvent des composés hygroscopiques. Dans ce type de composition, les polymères siliconés jouent le rôle d'agent anti-hygroscopique en protégeant les particules solides de l'absorption précoce d'humidité et améliorent les qualités d'adhérence à la peau de la poudre après pulvérisation. 35

Parmi d'autres compositions cosmétiques aérosols qui contiennent des silicones, on peut citer les sprays "mouillés" à savoir ceux qui contiennent en outre un solvant organique. Dans ces produits, le silicone joue plusieurs rôles, par exemple le rôle de solvant (brevet britannique n° 1.167.173 et brevet français n° 2.113.920) ou encore le rôle de retardateur d'évaporation du solvant et ainsi améliore la qualité des gouttelettes du spray 40 "mouillé" (brevet américain n° 4.152.416 et brevet européen n° 343.843).

La présente invention a pour objet une composition pharmaceutique de spray sec contenant un agent antifongique de la famille des allylamines, de préférence la terbinafine et la naftine et leurs sels notamment leur chlorhydrate.

45 La terbinafine est commercialisée par la Société SANDOZ sous le nom de LAMISIL (marque de commerce) et est décrite dans la demande de brevet européen n° 024.587.

Elle possède des propriétés antifongiques dans la mesure où elle inhibe la biosynthèse des stéroïdes des membranes en intervenant vis-à-vis de l'enzyme squalène époxydase empêchant ainsi la synthèse de l'ergostérol indispensable aux champignons.

50 Cette particularité rend la terbinafine très efficace vis-à-vis des dermatophytes tels que par exemple le Trichophyton rubrum, l'Epidermophyton floccosum, le Trichophyton mentagrophytes, le Microsporum canis et le Trichophyton tonsurans.

Par ailleurs, la terbinafine comme la naftine intervient également sur le métabolisme de l'ARN en inhibant la RNA-polymérase et intervient sur la synthèse des membranes en inhibant la chitine synthétase chez Saccharomyces cerevisiae.

55 Cette activité explique l'efficacité de la terbinafine sur différentes espèces d'Aspergillus, de Candida et de Fusarium.

Les agents antifongiques de la famille des allylamines ont notamment aucun caractère hygroscopique.

La présente invention a donc pour objet une composition antifongique sous forme de spray sec caracté-

sée par le fait qu'elle contient en association au moins un agent antifongique de la famille des allylamines, au moins un polymère siliconé non-cyclisé, au moins une charge minérale ou organique et au moins un propulseur.

De façon générale, la composition antifongique selon l'invention peut contenir en poids par rapport au poids total de la composition :

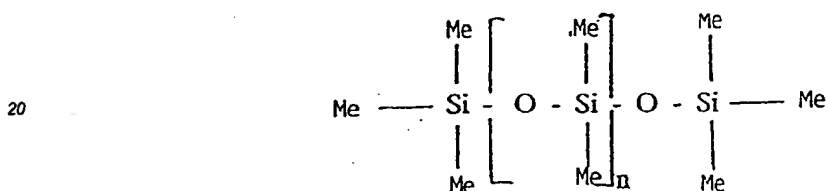
- 5 – de 0,01 à 0,25 % et de préférence de 0,04 à 0,15 % de l'agent antifongique,
- de 0,01 à 1,25 % et de préférence de 0,04 à 0,6 % du polymère siliconé non cyclisé,
- de 0,01 à 40 % et de préférence de 0,1 à 20 % de la charge minérale ou organique, et
- de 85 à 95 % du propulseur.

En effet, suite à des études, on a constaté que les polymères siliconés non cyclisés apportent, dans le cas des allylamines, une solution au problème de dosage équivalent entre la poudre dans l'aérosol et la poudre en sortie d'aérosol, sans qu'il soit nécessaire de surdoser en principe actif la poudre conditionnée en aérosol.

D'autre part, les polymères siliconés non cyclisés permettent le maintien au fur et à mesure de l'utilisation du spray, du titre en principe actif.

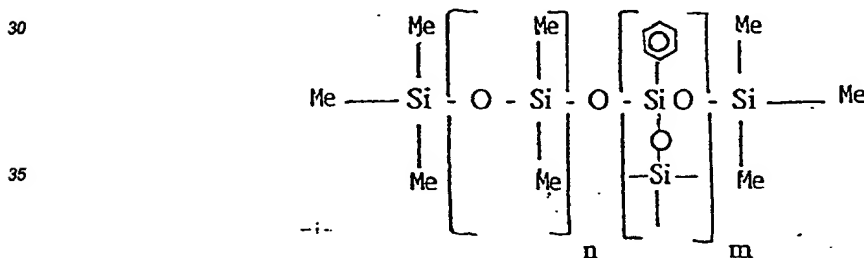
Parmi les polymères siliconés non cyclisés utilisables selon l'invention, on peut citer :

- 15 – les diméthicones (DM) de structure générale :



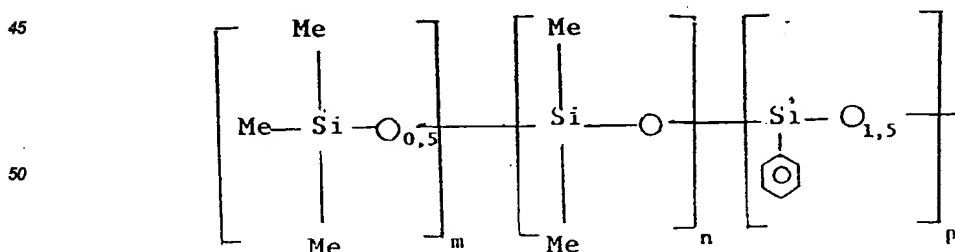
25 avec n compris entre 3 et 2 000, de préférence entre 20 et 1 000, tels que les produits vendus sous les dénominations BELSIL DM 0,65,35,100 et 350 par la Société WACKER ;

- les phényldiméthicones (PDM) de structure générale :



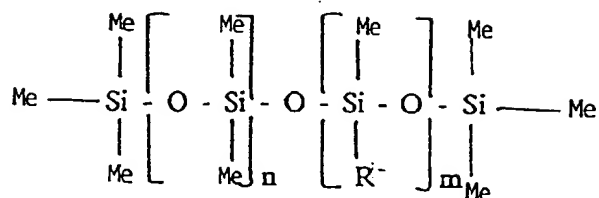
40 avec n et m compris entre 5 et 2 000, de préférence entre 20 et 1 000 tels que les produits vendus sous les dénominations BELSIL PDM 20, 200 et 1000 par la Société WACKER ;

- les phenyltriméthicones (PtM) de structure générale :

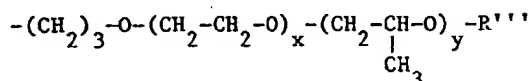


55 dans laquelle m, n et p sont indépendamment compris entre 2 et 2 000, de préférence entre 20 et 1 000, tels que les produits vendus par la Société GOLDSCHMIDT sous les dénominations ABIL AV 20, 200 et 2000.

– les diméthicones copolyols (DMC) de structure générale :



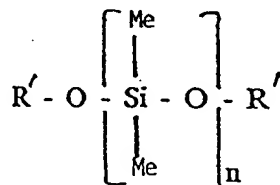
avec n et m compris entre 2 et 2 000, de préférence entre 20 et 1000 dans laquelle R est une chaîne copolyol ramifiées ou non de formule :



dans laquelle :

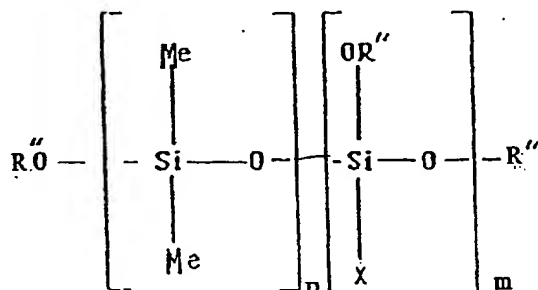
x et y sont compris entre 1 et 20 et R''' est un radical alkyle à chaîne droite ou ramifiée ayant 10 à 18 atomes de carbone, tels que les produits vendus sous les dénominations BELSIL DMC 6031, 6032, 6033 et 6035 par la Société WACKER ;

– les stéaroxydiméthicones (SDM) de structure générale :



dans laquelle R' est une chaîne alkyle droite ou ramifiée en C<sub>3</sub> à C<sub>20</sub> et n est compris entre 3 et 2 000 telles que les produits vendus sous les dénominations BELSIL SDM 6021 et 6022 par la Société WACKER ; et

– les silicones aminofonctionnelles (SAM) de structure générale :



dans laquelle :

n et m sont compris entre 2 et 2 000, de préférence entre 20 et 1 000

R'' représente indépendamment H, CH<sub>3</sub> ou Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> et

X représente - (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>.

Parmi les silicones aminofonctionnelles on peut citer le produit vendu sous la dénomination d' "Amodiméthicone" de la Société WACKER.

On préfère employer les polymères siliconés non volatiles sous forme d'huile ayant une viscosité comprise entre 5 et 15 000 centistokes. (5 et 15 000 X 10<sup>-6</sup>m<sup>2</sup>/S). Toutefois, la viscosité ne constitue pas un caractère critique pour la bonne mise en oeuvre de l'invention.

Les polymères siliconés sont utilisés à raison de 0,1 à 10 % en poids, et de préférence de 0,5 à 5 % par

rapport au poids de la phase poudre.

L'agent antifongique est présent à une concentration comprise entre 0,1 et 2 % en poids et de préférence de 0,5 à 1,5 % par rapport au poids de la phase poudre.

Les propulseurs peuvent être des hydrocarbures aliphatiques liquéfiables tels que le propane, les butanes dont l'isobutane, le pentane, l'isopentane, le néopentane et leurs mélanges. On peut également employer des hydrocarbures halogénés tels que les chlorofluoroalkanes, dont le monochlorodifluoroéthane et le monochlorodifluorométhane et leurs mélanges.

Le rapport pondéral phase poudre-propulseur varie entre 1-8 et 1-12.

Parmi les charges minérales et organiques, on peut citer la silice colloïdale, l'oxyde de zinc, le talc, les tristéarates microcristallins et le stéarate de zinc.

De préférence, on utilise comme charge minérale la silice colloïdale anhydre, éventuellement en association avec au moins une autre charge minérale ou organique. La silice colloïdale facilite notamment la mise en suspension de la poudre avec le propulseur liquide avant chaque utilisation. Elle peut être utilisée à raison de 0,1 à 5% en poids et de préférence de 1 à 2 %, par rapport au poids de la phase poudre soit de 0,01 à 0,6 % et de préférence de 0,1 à 0,25% par rapport au poids total de la composition.

Enfin, des parfums et/ou conservateurs tels que l'alcool benzylique, peuvent être introduits dans les compositions selon l'invention.

La composition sous forme de spray poudre selon l'invention est particulièrement indiquée pour traiter les zones difficiles d'accès d'une part et les mycoses macérées d'autre part tels que :

20

l'intertrigo génital	}	dû à différentes espèces de Candida
l'intertrigo sous mammaire		

25

l'eczéma marginé de Hebra	}	dû à différentes espèces de dermatophytes
le pied d'athlète		
les teignes		

30

L'utilisation régulière de la composition sous forme de spray poudre selon l'invention lorsqu'elle contient 0,1 % d'un antifongique tel que la terbinafine se fera jusqu'à guérison complète des lésions à raison de 2 applications par jour.

Les exemples de compositions données ci-après illustrent l'invention de façon non limitative.

#### EXEMPLE 1 : SPRAY SEC à 0,1 % de chlorhydrate de terbinafine

40	Talc micronisé.....	8,5 g
	Silice colloïdale.....	0,1 g
	Tristéarate de glycérol microcristallin.....	0,8 g
	Diméthicone tel que le "BELSIL DM 100"	
45	de la Société WACKER.....	0,5 g
	Terbinafine HCl.....,	0,1 g

50

Propulseur : mélange de dichlorotétrafluoroéthane-	
dichlorodifluorométhane (40/60)....qsp....	100,0 g

On introduit dans un mélangeur classique pour poudre, le chlorhydrate de terbinafine, le talc micronisé, le tristéarate de glycérol puis la silice.

Après mélange jusqu'à obtention d'un produit homogène, le polymère siliconé est ajouté progressivement.

Après agitation, on obtient une poudre qui n'adhère plus aux parois du mélangeur.

Cette poudre est alors disposée dans un bidon aérosol, qui est serti, puis dans lequel on introduit le mélange propulseur.

De la même manière que pour l'exemple 1 on a préparé les compositions des exemples 2 et 3.

**EXEMPLE 2 : SPRAY SEC à 0,1 % de chlorhydrate de terbinafine**

5	Oxyde de zinc.....	4,0 g
	Silice colloïdale.....	0,2 g
	Talc.....	4,7 g
10	Phényldiméthicone tel que le "BELSIL PDM 200"	
	de la Société WACKER.....	1,0 g
	Terbinafine HCl.....	0,1 g
15	Propulseur : butane.....qsp.....	100,0 g

**EXEMPLE 3 : SPRAY SEC à 0,1 % de chlorhydrate de naftitine**

20	Oxyde de zinc.....	4,3 g
	Silice colloïdale.....	0,1 g
	Talc.....	5,0 g
	Stéaroxydiméthicone tel que le "BELSIL SDM 6021"	
25	de la Société WACKER.....	0,6 g
	Naftitine HCl.....	0,1 g
30	Propulseur : mélange de monochlorodifluoroéthane et de monochlorodifluorométhane (60/40)..qsp.....	100,0 g

**EXEMPLE 4 : SPRAY SEC à 0,1 % du chlorhydrate de terbinafine**

35	Oxyde de zinc.....	4,1 g
	Talc.....	4,2 g
	Silice colloïdale.....	0,2 g
	Diméthicone-copolyol tel que le "BELSIL DMC 6031"	
40	de la Société WACKER.....	0,8 g
	Terbinafine HCl.....	0,1 g
	Alcool benzylique.....	0,3 g
45	Propulseur : butane.....qsp.....	100,0 g

Pour préparer ce spray, on procède de la façon suivante :

Dans un mélangeur à couteaux pour poudre, l'oxyde de zinc, le talc et la silice colloïdale sont introduits.

Après mélange, le chlorhydrate de terbinafine en solution dans l'alcool benzylique est ajouté à la préparation.

50 On mélange à nouveau jusqu'à obtention d'un produit homogène.

Au moment du conditionnement, le polymère siliconé est introduit directement dans les bidons, suivi de la phase poudre contenant le chlorhydrate de terbinafine.

Les bidons sont ensuite sertis puis mis sous pression par addition du propulseur.

55

**EXEMPLE 5 : SPRAY SEC à 0,1 % de chlorhydrate de naftitine**

	Talc micronisé.....	5,9 g
5	Stéarate de zinc.....	3,1 g
	Silice colloïdale.....	0,5 g
	Naftitine HCl.....	0,1 g
	Amodiméthicone vendu par la Société WACKER.....	0,4 g
10	Propulseur : butane .....qsp.....	100,0 g

**EXEMPLE 6 : SPRAY SEC à 0,1% de chlorhydrate de terbinafine**

15	Talc micronisé .....	9,0 g
	Silice colloïdale .....	0,4 g
	Phényltriméthicone commercialisé sous la dénomination	
20	"ABIL AV 20" par la Société GOLDSCHMIDT .....	0,5 g
	Terbinafine HCl .....	0,1 g
	Propulseur : Isobutane ..... qsp .....	100,0 g

25

**Revendications**

1. Composition antifongique sous forme de spray sec, caractérisée par le fait qu'elle contient en association au moins un agent antifongique de la famille des allylamines, au moins un polymère siliconé non cyclisé, au moins une charge minérale ou organique et au moins un propulseur.
2. Composition antifongique selon la revendication 1, caractérisée par le fait qu'elle contient en poids par rapport au poids total de la composition :
  - de 0,01 à 0,25 % et de préférence de 0,04 à 0,15 % de l'agent antifongique,
  - de 0,01 à 1,25 % et de préférence de 0,04 à 0,6 % du polymère siliconé non cyclisé,
  - de 0,01 à 40% et de préférence de 0,1 à 20 % de la charge minérale ou organique, et
  - de 85 à 95 % du propulseur.
3. Composition selon la revendication 1 ou 2, caractérisée par le fait que l'agent antifongique de la famille des allylamines est choisi parmi la terbinafine et la naftitine et leurs sels.
4. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisée par le fait que le polymère siliconé non cyclisé est choisi parmi les diméthicones, les phényldiméthicones, les phényltriméthicones, les diméthicones-copolyols, les stéaroxyméthicones et les silicones aminofonctionnelles.
5. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée par le fait que la charge minérale ou organique est choisie parmi la silice colloïdale, l'oxyde de zinc, le talc, les tristéarates microcristallins ou le stéarate de zinc.
6. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée par le fait qu'elle contient comme charge minérale de la silice colloïdale à raison de 0,01 à 0,6 % et de préférence de 0,1 à 0,25 % en poids.
7. Composition selon les revendications 1 à 6, caractérisée par le fait que le propulseur est choisi parmi les hydrocarbures aliphatiques liquéfiables tels que le propane, les butanes dont l'isobutane, le pentane, l'isopentane, le néopentane, les hydrocarbures halogénés, tels que les chlorofluoroalkanes dont le monochlorodifluoroéthane et le monochlorodifluorométhane et leurs mélanges.



Office européen  
des brevets

# RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE

Numero de la demande

EP 91 40 2567

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int. CL.5)
D, Y	US-A-4 806 338 (SMITH) 21 Février 1989 * abrégé * * colonne 1, ligne 58 - ligne 68 * * colonne 2, ligne 27 - ligne 42; revendications *	1-7	A61K9/12 A61K47/34
Y	FR-A-2 229 753 (UNION CARBIDE CORP.) 13 Décembre 1974 * page 1, ligne 1 - page 2, ligne 18 * * page 4, ligne 10 - ligne 18 * * page 5, ligne 30 - page 6, ligne 18 * * page 7, ligne 33 - ligne 36 * * page 12, ligne 28 - ligne 29; revendications *	1-7	
Y	EP-A-0 298 271 (HOECHST AG.) 11 Janvier 1989 * abrégé * * page 5, ligne 20 - ligne 30 * * revendication 1; exemple 6 *	1-7	
D, A	EP-A-0 343 843 (THE MENNEN CO.) 29 Novembre 1989 * abrégé; revendications *	1-7	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. CL.5)
A	'THE MERCK INDEX , 11 EDITION' 1989 , MERCK & CO. , RAHWAY , US no. 9086: "TERBINAFINE" * page 1442 *	1,3	A61K
D, A	FR-A-2 113 920 (COLGATE-PALMOLIVE CO.) 30 Juin 1972 * le document en entier *	1-7	
Le présent rapport a été établi pour toutes les revendications			
Lieu de la recherche LA HAYE		Date d'achèvement de la recherche 09 DECEMBRE 1991	Examinateur HOFF P. J. L.
<p><b>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</b></p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite F : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons &amp; : membre de la même famille, document correspondant</p>			

EPO FORM 1500 02.81 (P0201)